

**PORTOKAVAL SHUNT
OCH
HJÄRNANS ENERGITILLSTÅND**

En djurexperimentell studie

Torsten Holmin

LUND 1973



PORTOKAVAL SHUNT OCH HJÄRNANS ENERGITILLSTÅND

En djurexperimentell studie

av

Torsten Holmin

med.lic., ög.

AKADEMISK AVHANDLING

som för avläggande av medicine doktorsexamen vid medicinska fakulteten vid universitetet i Lund kommer att offentligen försvaras å föreläsningssal 3, Centralblocket, Lasarettet i Lund, fredagen den 25 maj kl. 9¹⁵ f.m.

LUND 1973



PRINTING
ILLUSTRATION DEPARTMENT
DEPARTMENT OF SURGERY
UNIVERSITY OF LUND
1973

Från fysiologiska forskningsavdelningen, E-blocket, och
från kirurgiska kliniken, lasarettet, Lund.

PORTOKAVAL SHUNT OCH HJÄRNANS ENERGITILLSTÅND

Torsten Holmin

LUND 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Förord

Denna avhandlingssammanfattning är avsedd för kollegor och andra intresserade, som snabbt vill skapa sig en uppfattning om denna studies bakgrund och syfte, uppläggningsen av genomförda försök och tolkningen av uppnådda resultat. De som redan är väl insatta i de aktuella problemen och de som är speciellt intresserade av använda metoder, hänvisas direkt till avhandlingens delarbeten.

I avhandlingen ingår följande delarbeten:

I. T. Holmin och B.K. Siesjö:

The effect of porta-caval anastomosis upon the energy state and upon acid-base parameters of the rat brain.
J. Neurochem. Under tryckning.

II. T. Holmin och B.K. Siesjö:

Influence of hypoxia on cerebral energy state in rats with porta-caval anastomosis.
J. Neurochem. Under tryckning.

III. T. Holmin, H. Jöhanntsson och B.K. Siesjö:

Effects on cerebral energy state of arterial hypotension in rats with porta-caval anastomosis.
Acta physiol. scand. Acceperad för publicering.

IV. B. Eklöf, T. Holmin, H. Jöhanntsson och B.K. Siesjö:

Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen in rats with porta-caval anastomosis.
Acta physiol. scand. Acceperad för publicering.

I texten kommer hänvisning till delarbetena att ske med deras respektive romerska siffror.

Introduktion.

Patienter med akut eller kronisk leverinsufficiens utvecklar icke sällan neuropsykiatriska symtom, vilka brukar sammanfattas under benämningen hepatisk encefalopati. Symtombilden kan variera avsevärt med delirium, konvulsioner och koma vid akut gul leveratrofi och det vanligare, långsamt progredierande förloppet hos patienter med cirros. Den senare formen karakteriseras av subtil personlighetsförändring, försämrad koncentrationsförmåga och reducerad intellektuell kapacitet. Senare uppträder apati, letargi och konfusions-tillstånd, stupor och koma. De vanligaste neurologiska fynden är ataxi, asterixis samt multifokala myoklonier men även corticospinala symtom är vanligt förekommande. Förloppet är fluktuerande, med ofta övergående neurologiska bortfalls-symtom, tydande på metabol encefalopati.

Patienter med levercirros utvecklar ofta portahypertension, som leder till varicer i matstrupen. Blödningar från dessa varicer är en icke ovanlig dödsorsak och för att förhindra upprepade blödningar kan avlastning ske genom operativt anläggande av en förbindelse mellan porta- och systemkretsloppen, vilket medför minskat tryck i portakretsloppet. Hos patienter med levercirros utan cerebrala symtom innebär en portokaval shunt en ganska stor risk för att sjukdomen kompliceras av encefalopati, i detta sammanhang ofta benämnd portokaval encefalopati. Man har på senare år alltmera övergått till andra shuntoperationer, fr.a. splenorenala shuntar, efter vilka denna komplikationsrisk synes mindre. Dock finns fall, där portokaval shunt fortfarande är det lämpligaste ingreppet för att avlasta trycket i portakretsloppet.

Hepatisk encefalopati förekommer sålunda vid levercirros med eller utan portokaval shunt. Eftersom levercirrosen alltid

är förenad med intra- eller extrahepatiska förbindelser mellan porta- och systemkretsloppen innebär detta, att portosystemiska shuntar finns hos praktiskt taget alla patienter med hepatisk encefalopati.

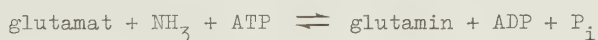
Förbindelser mellan den portala cirkulationen och systemkretsloppet innebär att ämnen, som normalt avgiftas i levern ökar i koncentration i blodet och därigenom kan utöva en toxisk effekt på hjärnan. Det är också möjligt, att leverinsufficiens, liksom även shuntningen av blod förbi levern, skulle kunna innebära en brist på av levern normalt producerade, eller från tarmen kommande, faktorer, som är av vikt för upprätthållandet av en normal cerebral metabolism. Ingenting motsäger att såväl toxiska faktorer som bristtillstånd kan ligga bakom utvecklingen av en hepatisk encefalopati. Uppenbart är att detta tillstånd gör hjärnan speciellt känslig för diverse exogena inflytanden och det är väl känt att t.ex. hypokalämi, alkalos, hypoxi, ökad mängd protein i kosten och blödning i digestionskanalen samt små mängder sedativa kan utlösa koma hos en patient med hepatisk encefalopati.

Att något eller några toxiska ämnen orsakar den hepatiska encefalopatin är således ytterst troligt och de som diskuterats är bl.a. indoler och skatoler, kortkedjade fettsyror samt framför allt ammoniak. Flera skäl talar för att ammoniak är en viktig faktor i detta sammanhang. Ammoniaknivåerna i blod och cerebrospinalvätska (CSF) är ofta förhöjda och syndromet kan utlösas genom tillförsel av ammoniak eller av substanser, som ger upphov till ammoniak. Terapi, som minskar tillförseln av ammoniak, leder ofta till förbättring av det kliniska tillståndet. Vidare förefaller det som om glutamin, som är slutprodukten vid ammoniakens detoxifiering i hjärnan och som diffunderar ut i CSF, är den biokemiska parameter som bäst

korrelerar till det kliniska tillståndet. Samtidigt måste det dock framhållas, att normala ammoniak- och glutaminnivåer förekomma även vid leverkoma samt att höga ammoniaknivåer krävs för att framkalla koma på försöksdjur.

De skäl som framförts förklarar varför studier över encefalopati koncentrerats till effekten av ammoniak på den cerebrala metabolismen och det förefaller troligt, att mycken kunskap om de kliniska syndromen kan uppnås, om det kan visas hur ammoniakförgiftning leder till koma. Förutom vid hepatisk encefalopati torde sådana undersökningar ha kliniskt intresse även med tanke på förekomsten av kongenitala hyperammonämiformer.

För detoxifieringen av ammoniak i hjärnan svarar nedanstående två reaktioner



dvs. den reduktiva amineringen av α -ketoglutarat till glutamat och amideringen av glutamat till glutamin. Den första av dessa reaktioner konsumerar α -ketoglutarat och NADH medan den andra är direkt ATP-beroende. α -ketoglutarat ingår som en länk i citronsyrecykeln och det har ansetts att en ökad ammoniakdetoxifiering kan leda till att cykeln utarmas på α -ketoglutarat med förlängsamning av de oxidativa reaktionerna och minskad energiproduktion som följd. Det är således teoretiskt möjligt att en hyperammonämi primärt kan interferera med energiomsättningen och att komatillståndet utvecklas på grund av energibrist ("power failure"). Trots att ammoniakavgiftningen kräver energi får man dock även tänka sig att ammoniakens effekter kan bero på en helt annan mekanism, nämligen att ammoniaken primärt reducerar hjärnans funktionella aktivitet

och därmed energibehoven såsom normalt sker vid anestesi. I detta fall får man tänka sig en nedsatt funktion och metabolism men adekvata energinivåer ("transmission failure").

Det är klart dokumenterat att hjärnans syrgasförbrukning minskar vid avancerad hepatisk encefalopati, men litteraturen ger inget entydigt besked om vävnadens energitillstånd vid hyperammonämiska tillstånd. Schenker och medarbetare rapporterade 1967 att koncentrationerna av ATP och fosfokreatin (PCr) i hjärnstammen minskade vid akut ammoniakintoxikation på råttor. Dessa fynd har betraktats som ett första bevis på ammoniaks primära inverkan på energiomsättningen i hjärnan och de antyder betydelsen av regionala metabolitanalyser. Försöken var emellertid utförda utan kontroll av fysiologiska parametrar och då den använda frys- tekniken knappast var adekvat syntes det angeläget att repetera dessa försök. Väsentligt var också att utreda om en liknande påverkan på hjärnans energiomsättning föreligger vid kronisk ammoniakbelastning.

Dessa frågeställningar har nyligen belysts i en avhandling från laboratoriet (Hindfelt). Akut ammoniakintoxikation utlöstes genom intraperitoneal injektion av ammoniumsalter och kronisk hyperammonämi inducerades genom att försöksdjuren exponerades för ammoniak i gasform. Såväl akut som kronisk hyperammonämi gav vid dessa försök upphov till moderata men klara sänkningar i fosfokreatinhalterna i olika hjärnstrukturer medan ATP-halterna förblev väsentligen oförändrade eller var endast mycket måttligt sänkta. Det förelåg således en dissociation i förändringarna i PCr och ATP. Det framgår ur kreatinfosfokinasylikheten, som kan skrivas

$$\frac{\text{PCr}}{\text{Cr}} = \frac{\text{ATP} \cdot \text{K}}{\text{ADP} \cdot \text{H}^+},$$

att PCr kan minska om (1) summan av PCr och kreatin (Cr) minskar, (2) ATP/ADP-kvoten sjunker, (3) pH faller eller (4) jämviktskonstanten (K) minskar. Endast om nedgången i PCr är orsakad av ett fall i ATP/ADP-kvoten kan ett sänkt energitillstånd sägas föreligga. I de relaterade försöken var en pH-effekt osannolik men då ATP/ADP-kvoten ej var säkert förändrad, är det tänkbart att nedgången i PCr berodde på en sänkt total-koncentration av fosfokreatin och kreatin eller på en minskning av värdet för jämviktskonstanten.

Val av försöksmodell

Mot bakgrund av ovan redovisade försök föreföll det väsentligt att belysa effekterna av en kronisk hyperammonämi på hjärnans energiomsättning under förhållanden, som liknar de som förekommer i kliniken. Som försöksmodell valdes portokaval shunt på råttor, som visats leda till hyperammonämi, histopatologiska förändringar engagerande astrocyterna, vilka även förändras vid kronisk leverinsufficiens hos homo, ökade halter av glutamin i hjärnvävnaden samt EEG-förändringar.

Vid vårt laboratorium finns en väl utarbetad, på mångårig erfarenhet grundad teknik för studier på anesteserade råttor. Att studierna måste utföras på anesteserade djur innebär en viss nackdel, som dock uppvägdes av möjligheterna att noggrannt kontrollera fysiologiska parametrar samt att använda en frysteknik som ger minimala autolytiska förändringar (tekniken innebär att hjärnan fryses under upprätthållande av oförändrat blodtryck och kontrollerad ventilation). Denna frysteknik gör det möjligt att med stor noggrannhet analysera metaboliter i glykolyskedja och citronsyreacykel, labila organiska fosfater samt aminosyror av betydelse för hjärnans energiomsättning.

Studiens syften.

Huvudsyftet med det första delarbetet var att klarlägga om portokaval anastomos med åtföljande kroniska hyperammonämi primärt påverkar hjärnans energiomsättning. Med tanke på tidigare påvisade regionala skillnader ansåg vi det väsentligt att studera såväl energitillstånd som vävnadskoncentrationer av ammoniak och av metaboliter av intresse för ammoniakens detoxifiering i olika cerebrala strukturer. Vårt primära mål var att utröna om balansen mellan vävnadens energiproduktion och dess utnyttjande av energi var rubbad, d.v.s. om hyperammonämin vid portokaval shunt skulle kunna leda till ett "power failure".

Efter att ha studerat resultaten av det första arbetet ansåg vi oss inte ha några bevis för en rubbad balans i energitillståndet. Med tanke på den moderata, svårtolkade minskningen i fosfokreatinnivån föreföll det ändå möjligt att denna minskning skulle kunna spegla en låggradig, primär påverkan på energiomsättningen. Det föll sig därför naturligt, att ytterligare belasta energiomsättningen genom att utsätta de shuntade råttorna för hypoxi eller höggradig, arteriell hypotension för att därigenom "demaskera" en primärt rubbad energiomsättning. När resultaten av dessa arbeten visade att de shuntade råttorna klarade dessa belastningar lika bra, eller t.o.m. bättre än kontrollråttorna, ansåg vi det rimligt att konkludera, att energistatus upprätthålles tillfredsställande under portokaval anastomos trots den betydande graden av hyperammonämi.

Resultaten gjorde det sannolikt, att hyperammonämin leder till en generell förlångsamning av den cerebrala metabolismen genom en primär påverkan på den funktionella aktiviteten. Detta borde i så fall avspeglats i en minskning i hastigheten av

den cerebrala omsättningen av syrgas (CMR_{O_2}). Det sista delarbetet ägnades därför åt en undersökning av $^2\text{CMR}_{\text{O}_2}$ på portokavalt shuntade råttor.

Resultat och diskussion.

delarbete I studerades försöksdjuren 1 eller 5 veckor efter shuntoperationen och i särskilda försök mättes pH och blodgaser på oanestiserade djur som försetts med kateter i en svansartär. De oanestiserade djuren visade helt normala blodgasvärden med ett P_{CO_2} på c:a 38 mm Hg. Resultaten visar att de portokavalt shuntade djuren inte utvecklar en respiratorisk alkalos som är ett vanligt symptom vid avancerad hepatisk encefalopati. Fyndet antyder att encefalopatin vid experimentell portakavashunt på råttor är av moderat grad men man kan inte helt utesluta att hyperventilationen vid grav encefalopati är sekundär till en rubbning av leverfunktionen.

Efter 1 vecka hade ammoniakkoncentrationen hos de shuntade djuren ökat 4-5-faldigt i blod och 2-3-faldigt i CSF och hjärnans frontallober. Efter 5 veckor uppmättes en ytterligare ökning av ammoniaknivåerna. Tidigare uppgifter om skillnader i olika hjärnstrukturernas förmåga att detoxifiera ammoniak konfirmerades. Under normala förhållanden har lillhjärnan lägre ammoniakkoncentrationer än storhjärnan och hjärnstam. De shuntade djuren visade en normal eller endast lätt förhöjd ammoniaknivå i hjärnstammen trots en betydande hyperammonämi, vilket antyder att hjärnstammen kan detoxifiera ammoniak effektivare än andra hjärnstrukturer.

För att underlätta diskussionen om hjärnvävnadens energitillstånd är det nödvändigt att erinra om de parametrar, som brukar användas för en bedömning av hjärnans energiomsättning. Som framgår ovan är kreatinfosfokinasjämvikten pH-beroende.

Som pH-oberoende mått på en störd energiomsättning i hjärnan har använts såväl ett ökat AMP-innehåll som en minskad "energy charge potential" (ECP). ECP beräknas genom att dividera summan av hela ATP- och halva ADP-koncentrationerna med adenylatsumman, d.v.s.

$$ECP = \frac{[ATP] + 0,5 [ADP]}{[ATP] + [ADP] + [AMP]}$$

Termen uttrycker fosforyleringsgraden i adeninnukleotid-systemet och ger därmed ett mått på balansen mellan produktion och förbrukning av ATP. I den fortsatta diskussionen kommer energitillståndet huvudsakligen att diskuteras med utgångspunkt från adeninnukleotidsystemets laddningspotential (ECP) men det bör nämnas att en ökning i den cytoplasmatiske NADH/NAD⁺-kvoten, som kan beräknas om man känner intracellulära pH och de intracellulära laktat- och pyruvatkoncentrationerna, också har använts som mått på en störd oxidativ ämnesomsättning.

De shuntade råttorna visade ett oförändrat ECP-värde i samtliga analyserade hjärnstrukturer såväl 1 som 5 veckor efter shuntens anläggande. Ingen ökning av AMP-koncentrationen registrerades. Den moderata fosfokreatinminskningen, som tidigare rapporterats vid ammoniakintoxikation, fanns även hos de shuntade djuren, men var inte mera uttalad i hjärnstammen med dess antytt effektivare detoxifiering av ammoniak. Efter 1 vecka registrerades överhuvud taget inga signifikanta ändringar i fosfokreatinnivåerna i infratentoriella strukturer. Arbetet II visade att nedgången i fosfokreatin var förenad med en oförändrad PCr/Cr-kvot. Dessa fynd gjorde det möjligt att konkludera att portokaval shunt med åtföljande hyperammonämi icke påverkar hjärnvävnadens energitillstånd. Beräkningar av

NADH/NAD⁺-kvoterna visade visserligen att förändringar i riktning mot ett mera reducerat tillstånd av vävnaden inträffat, men eftersom dessa var förenade med en oförändrad energetisk laddningspotential är de mera sannolikt uttryck för en interferens med de system, som överför elektroner från cytoplasma till mitokondrier.

De relativt låga glykoskoncentrationerna i hjärnvävnaden är karakteristiska fynd efter portokaval anastomos på rätta men förekommer ej vid ren ammoniakintoxikation. De låga CSF-nivåerna av glykos var sekundära till låga blodglykoskoncentrationer. Hos djur, som varit shuntade i 5 veckor, minskade förhållandet mellan glykoskoncentrationerna i hjärnvävnad och blod, vilket antyder att glykostransporten kan vara hämmad. Analysen av glykolytiska metaboliter visade dock klart, att de sänkta glykosnivåerna ej leder till en substratbrist. Medelvärdena för α -ketoglutaratnivåerna var sänkta i samtliga hjärnregioner, speciellt i hjärnstammen, vilket sannolikt kan relateras till ökad avgiftning av ammoniak. Eftersom ECP-värdet var oförändrat torde dessa sänkta nivåer sakna betydelse för energiproduktionen.

Hjärnans intra- och extracellulära pH bestämdes genom mätningar av syrabasvariabler i blod, CSF och hjärnvävnad. De shuntade djuren hade ett oförändrat intracellulärt pH men var lätt alkalotiska extracellulärt och hade signifikant ökade bikarbonatkoncentrationer i CSF. Liknande observationer har gjorts även vid ren ammoniakintoxikation. Eftersom alkalosen inte var sekundär till en plasmaalkalos och eftersom det förelåg en klar skillnad mellan ackumulerade ammoniak- och bikarbonatmängder är det troligt att ammoniak interfererar med de mekanismer som normalt reglerar extracellulära bikarbonatkoncentrationen.

I delarbete II studerades effekten av hypoxämi på portokavalt shuntade råttor. Ett arteriellt P_{O_2} på c:a 30 mm Hg uppnåddes genom att ersätta syrgasen i den inblåsta gasblandningen med kvävgas. Som kontrollgrupp användes normala råttor, som utsattes för samma grad av hypoxi.

Hos de shuntade djuren var ammoniakinnehållet i hjärnvävnaden 5 ggr större än normalt, medan kontrollråttorna fördubblade sitt motsvarande ammoniakinnehåll. Trots den betydande differensen i ammoniakinnehåll och trots den ökade belastningen på energiomsättningen visade ECP-värdet ingen tendens att minska. Fosfokreatinminskningen kunde relateras till en minskning i totalinnehållet av fosfokreatin och kreatin och kvoten mellan dessa båda metaboliter var oförändrad. Någon ändring av energiomsättningen antydande ett "power failure" förelåg alltså ej.

Övriga metabolitanalyser visade bl.a. en excessiv ökning i hjärnvävnadens glutamininnehåll, vilket stöder tidigare uppgifter i litteraturen och tyder på att ammoniakdetoxifierande mekanismer var verksamma. Glykosanalyserna visade, att det portokavalt shuntade djuret inte ökar sina glykoskoncentrationer i blod och hjärnvävnad på det sätt som normalt äger rum vid hypoxi.

I delarbete III studerades effekten av arteriell hypotension på hjärnans metabola tillstånd hos portokavalt shuntade råttor. Eftersom det tidigare visats att moderata till markerade förändringar i koncentrationerna av adeninnukleotider uppträder hos normala råttor vid ett medelartärblodtryck på 45 resp. 30 mm Hg sänktes blodtrycket till dessa nivåer. Avsikten med detta arbete var liksom med arbete II att addera en ytterligare stress på energiomsättningen för att därigenom om möjligt påvisa ett "power failure" hos de portokavalt shuntade djuren.

Efter en sänkning av medelartärblodtrycket till 45 mm Hg under en halv timme erhöles inga förändringar i metabolitnivåer eller beräknad energetisk laddningspotential, vilka kunde tolkas som en rubbning av energitillståndet i hjärnvävnaden. Jämförelserna gjordes med motsvarande nivåer hos shuntade, normotensiva djur.

I andra delen av arbete III jämfördes shuntade och icke-shuntade djur efter en sänkning av blodtrycket till 30 mm Hg under 30 min. De shuntade djuren klarade denna belastning lättare än kontrolldjuren (signifikant lägre mortalitet). Hos de djur, som klarade belastningen, var det nödvändigt att hos de shuntade tappa ut större mängder blod för att bibehålla konstant hypotension. Under hypotensionsperioden uppmättes ett högre värde på syrgastensionen i cerebralt venöst blod hos de shuntade djuren. Differensen kunde inte förklaras av skillnader i hämoglobinkoncentration eller syrabasparametrar. Fyndet indikerade att shuntade råttor antingen hade ett ökat cerebralt blodflöde eller också en reducerad CMR_{O_2} . Metabolitmönstret och beräknade ECP-värden uppvisade mycket stora likheter i de båda grupperna, d.v.s. den portokavala shunten medförde inte någon förändring i hjärnans energitillstånd vid höggradig arteriell hypotension. Förändringar i adeninnukleotidsystemet förelåg inom vissa regioner i båda grupperna. I hjärnstam och framför allt i parietala delen av storhjärnan var de beräknade ECP-värdena lägre, vilket kan bero på att vissa områden i hjärnan är känsligare för hypotension än andra med bristande perfusion som följd. Eftersom större förändringar i adeny-laterna observerats efter korta hypotensionsperioder är det troligt att energitillståndet normaliseras efter längre hypotensionsperioder. Förändringar i hjärnans metabola tillstånd föreföll i övrigt dominerade av den relativa syrgasbristen med betydande ökningar i laktat och glykos-6-fosfat.

De tre första delarbetena tillåter huvudkonklusionen att portokaval shunt med åtföljande hyperammonämi hos råttor icke leder till en primär rubbning av hjärnans energiomsättning. Det förefaller således osannolikt att de biokemiska, morfologiska och funktionella förändringar som uppträder hos portokavalt shuntade djur beror på ett ändrat energitillstånd, och resultaten ger inget stöd för hypotesen att hyperammonämiskt koma utvecklas på grund av ett "power failure". Resultaten i det tredje arbetet tydde emellertid på förändringar i antingen cerebralt blodflöde eller CMR_{O_2} , varför vi beslöt att bestämma dessa parametrar.

I delarbete IV bestämdes hjärnans regionala blodflöde hos portokavalt shuntade råttor och i ett kontrollmaterial. Blodflödet studerades i såväl hjärnstam och lillhjärna som i ett flertal kortikala storhjärnsregioner. Blodflödet bestämdes efter intravenös infusion av en radioaktivt märkt substans, ^{14}C -antipyren, vars koncentration sedan mättes i upprepade artärprov och hjärnvävnad. Syrgasinnehållet i artärblod och cerebralt venöst blod bestämdes några minuter före blodflödesbestämningen. Eftersom produkten av cerebralt blodflöde (CBF) och arteriovenösa syrgasdifferensen är lika med CMR_{O_2} kunde denna senare parameter beräknas.

Blodflödesbestämningarna visade att den portokavala shuntten inte medförde några andra flödesförändringar än relativt lägre regionala flöden i infratentoriella strukturer jämfört med motsvarande beräknat kortikalt medelblodflöde i storhjärnan. Denna skillnad kan vara av intresse mot bakgrunden av tidigare rapporterade regionala metabola förändringar vid ammoniakintoxikation och ovan redovisade regionala skillnader vid portokaval anastomos.

Den arteriovenösa syrgasdifferensen var signifikant reducerad hos de shuntade djuren, vilket innebar att CMR_{O_2} var sänkt med c:a 20 %. Eftersom patienter med låggradig hepatisk encefalopati har en ungefär lika stor reduktion av CMR_{O_2} styrker de uppnådda resultaten uppfattningen att den portokavala anastomosen leder till en måttlig grad av hepatisk encefalopati.

Portokaval shunt på rätta leder alltså både till tecken på ammoniakdetoxifiering och tecken till toxisk hjärnpåverkan, troligen till största delen beroende på ammoniak. Eftersom dessa tecken finns trots normala koncentrationer av adeninnukleotider är det möjligt att konkludera att minskningen i CMR_{O_2} inte är relaterad till en störd balans mellan produktion och O_2 utnyttjande av energi i hjärnvävnaden.

Sammanfattning

Det är väl känt att avancerad hepatisk encefalopati leder till medvetanderubbningar och en sänkt oxidativ ämnesomsättning i hjärnan. Kliniska fynd talar för att den cerebrala påverkan är av toxisk natur, troligen orsakad av förhöjda ammoniaknivåer i blod och hjärnvävnad. Det är dock icke känt hur hjärnans ämnesomsättning påverkas vid hyperammonämi, men det har ofta antagits, att avgiftningen av ammoniak i hjärnan ger upphov till en cellulär energibrist.

Avsikten med avhandlingsarbetet var att utreda, om den kroniska hyperammonämi som uppträder vid portokaval shunt leder till en rubbning av hjärnans energitillstånd.

Försöken utfördes på råttor som studerades 1 eller 5 veckor efter anläggande av portokaval shunt. Försöken tillät en bestämning av metaboliter i glykolyskedja och citronsyrecykel, labila organiska fosfater samt aminosyror av betydelse för

hjärnans energiomsättning. I särskilda försök belastades de portokavalt shuntade djuren med arteriell hypoxämi eller med arteriell hypotension. Hjärnans oxidativa ämnesomsättning bestämdes med hjälp av analyser av cerebralt blodflöde och arteriovenösa syrgasdifferenser.

Portokaval shunt gav ej upphov till märkbara förändringar i försöksdjurens beteende. Ammoniakkoncentrationerna ökade dock markant och progressivt i blod, cerebrospinalvätska och hjärnvävnad och en excessiv ökning av vävnadens glutamin-koncentration markerade en aktiv detoxifiering. Trots den betydande hyperammonämin förelåg ingen förändring i hjärnans energitillstånd, värderad från koncentrationerna av ATP, ADP och AMP eller från fosfokreatin/kreatin-kvoten. De shuntade djur som belastades med antingen hypoxämi eller arteriell hypotension visade samma eller t.o.m. något mindre förändringar än motsvarande kontrolldjur. Resultaten visar att de metabola, histologiska och funktionella förändringar som uppträder vid experimentell portokaval shunt på råttor icke orsakas av en primär rubbning av hjärnvävnadens energitillstånd.

De shuntade djuren visade ett normalt cerebralt blodflöde men en c:a 20 %-ig reduktion i syrgasupptaget. Då denna sänkning föreligger trots ett oförändrat energitillstånd visar resultaten att de funktionella och metabola effekterna av en portokaval shunt på råttor har andra orsaker än en primär hämning av hjärnvävnadens energiproduktion. Kombinationen av en reducerad energiomsättning och en väl bibehållen balans mellan produktion och förbrukning av energi antyder att hyperammonämin primärt påverkar cellfunktionen i hjärnan.

Tack

Först och främst till min familj, vars medlemmar aldrig ifrågasatt vikten av och det nödvändiga i denna studies genomförande.

Till en fantastisk stab av skickliga, samarbetsvilliga och noggranna medhjälpare: Barbro Asplund, Lena Barnekow, Lars Borgström, Gunilla Gidö, Karin Hansson, Yvonne Hansson, Gunnel Jahnsén, Gertie Johansson, Gulli Lundberg, Karin Norberg, Birgit Olsson, Maj-Lis Smith och Lena Sjöberg.

Till kolleger på forskningsavd. 3 och 4, E-blocket, och kir. klin., lasarettet, Lund, vilka genom all sin hjälp, sitt vänliga bemötande och positiva agerande avsevärt underlättat en forskningsuppgift, som ibland tett sig svårgenomförbar.

Till min chef, Stig Bengmark, som under den gångna tiden visat stor förståelse för, tagit hänsyn till och på olika sätt understött min forskning.

Till Johannes Vang, som initierade ett arbete om energitillståndet i hjärnan hos anhepatiska försöksdjur, ett arbete som ledde till denna avhandlings genomförande.

Till Jan Strömblad och medarbetare vid "Illustration Department", vilka genom osjälviska och intensiva arbetsinsatser bidrog till denna avhandlings definitiva färdigställande.

Till dem som ekonomiskt understött den genomförda studien, nämligen Statens Medicinska Forskningsråd, Medicinska fakulteten vid Lunds universitet, Riksbankens Jubileumsfond och National Institute of Health.

För den som är intresserad av den problematik som belysts i avhandlingen lämnas följande allmänna litteraturreferenser:

BALÁZS, R. (1970) i Handbook of Neurochemistry. (Lajtha A., ed.) Vol. 3, sid. 1-36. Plenum Press, New York.

GABUZDA, G.J. (1962) Hepatic coma: Clinical considerations, pathogenesis and management. Adv. Int. Med., 11:11-73.

HINDFELT, B. (1972) Hyperammonemia and brain energy metabolism. Doktorsavhandling i Lund.

LEHNINGER, A.L. (1965) Bioenergetics. W.A. Benjamin, Inc., N.Y.

LUND, P., BROSNAN, J.T. och EGGLESTON, L.V. (1970) i Essays in Cell Metabolism, Hans Krebs Dedicatory Volume. (Bartley W., Kornberg H.L. och Quayle J.R., ed.) sid. 167-188. John Wiley & Sons Ltd.

POLLI, E. med flera. (1971) Neurochemistry of hepatic coma. (Polli, E., ed.) Exp. Biol. Med., vol. 4.

SIESJÖ, B.K. och PLUM, F. (1972) i Biology of brain dysfunction. (Gauill, G.E., ed.) Vol. 1, sid. 319-372. Plenum Press.

STEIGMANN, F. och CLOWDUS II, B.F. (1971) Hepatic encephalopathy. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., U.S.A.

ZIEVE, L. (1966) Pathogenesis of hepatic coma. Arch. Intern. Med. 118:211-223.



